

⑯ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開  
 ⑰ 公開特許公報 (A) 昭55-69567

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 C 07 D 233/61  
 A 61 K 31/415 識別記号 AAC

厅内整理番号  
 7242-4C

⑯ 公開 昭和55年(1980)5月26日  
 発明の数 2  
 審査請求 未請求

(全 11 頁)

⑯ 新規なイミダゾール系化合物及びそれを含有する抗うつ剤

調布市布田 2-7-4

⑯ 特 願 昭53-142813

⑯ 発明者 山津清実

⑯ 出 願 昭53(1978)11月21日

鎌倉市今泉900-138

⑯ 発明者 山中基資

⑯ 発明者 小島巨子

浦和市根岸1343-1-602

東京都世田谷区野沢3-4-18

⑯ 発明者 斎藤勲

⑯ 出願人 エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番

10号

明細書

1. 発明の名称

新規なイミダゾール系化合物及びそれを含有する抗うつ剤

低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニルアミノ基を、R<sub>4</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基を、R<sub>5</sub>は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基を、Aはカルボニル基、スルホニル基を表わす。R<sub>6</sub>及び-N(R<sub>6</sub>)-A-R<sub>7</sub>基はフェニル核上の任意の位置に置換されていてよい。

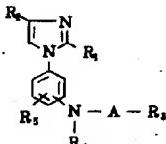
で表わされるイミダゾール系化合物及びその薬理学的に許容され得る酸附加塩

2. 1-[4-(3'-クロロプロピオニルアミノ)フェニル]イミダゾールである特許請求の範囲第1項記載の化合物

3. 1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾールである特許請求の範囲第1項記載の化合物

4. 1-[4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾールである特許請求の範囲第1項記載の化合物

5. 1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)



式中 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>は水素または低級アルキル基を、R<sub>3</sub>は低級アルキル基、ハログン化低級アルキル基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基を、モノまたはジ低級アルキルアミノアルキル基を、未置換の、またはハログン原子、低級アルキル、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基を、フェニル部分が、未置換のまたはハログン原子、

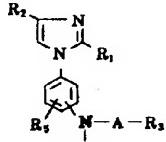
フェニル] - 2 - エチルイミダゾールである特許請求の範囲第 1 項記載の化合物

6. 1 - [ 4 - ( 4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] - 2 - エチルイミダゾールである特許請求の範囲第 1 項記載の化合物

7. 1 - [ 4 - ( 4 - クロロベンゾイルアミノ) フェニル] - 2 - イソプロビルイミダゾールである特許請求の範囲第 1 項記載の化合物

8. 1 - [ 4 - ( 4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル - 2 - メチルイミダゾールである特許請求の範囲第 1 項記載の化合物

9. 下記の一般式



式中 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> は水素または低級アルキル基を、 R<sub>3</sub> は低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基を、モノまたはジ低級アルキルアミノアルキル基

-3-

特開昭55-69567(2)

を、未置換の、またはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基を、フェニル部分が、未置換のまたはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニルアミノ基を、 R<sub>4</sub> は水素原子、低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基を、 R<sub>3</sub> は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基を、 A はカルボニル基、スルホニル基を表わす。 R<sub>3</sub> 及び -N(R<sub>4</sub>) -A -R<sub>4</sub> 基はフェニル核上の任意の位置に置換されていてよい。

で表わされるイミダゾール系化合物又はその薬理学的に許容され得る隣附加塩を含有する抗うつ剤

10. 1 - [ 4 - ( 3 - クロロプロピオニルアミノ) フェニル] イミダゾールである特許請求の範囲第 9 項記載の抗うつ剤

11. 1 - [ 4 - ( 4 - クロロベンゾイルアミノ) フェニル] - 2 - メチルイミダゾールである特許請求の範囲第 9 項記載の抗うつ剤

-4-

12. 1 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンゾイルアミノ) フェニル] - 2 - メチルイミダゾールである特許請求の範囲第 9 項記載の抗うつ剤

13. 1 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンゾイルアミノ) フェニル] - 2 - エチルイミダゾールである特許請求の範囲第 9 項記載の抗うつ剤

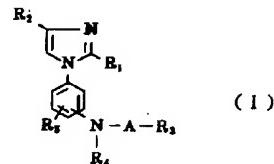
14. 1 - [ 4 - ( 4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] - 2 - エチルイミダゾールである特許請求の範囲第 9 項記載の抗うつ剤

15. 1 - [ 4 - ( 4 - クロロベンゾイルアミノ) フェニル] - 2 - イソプロビルイミダゾールである特許請求の範囲第 9 項記載の抗うつ剤

16. 1 - [ 4 - ( 4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] - 2 - メチルイミダゾールである特許請求の範囲第 9 項記載の抗うつ剤

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は下記の一般式 (I)



式中 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> は水素または低級アルキル基を、 R<sub>3</sub> は低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基を、モノまたはジ低級アルキルアミノアルキル基を、未置換のまたはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基を、フェニル部分が、未置換のまたはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニルアミノ基を、 R<sub>4</sub> は水素原子、低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基を、 R<sub>3</sub> は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基を、 A はカルボニル基、スルホニル基を表わす。 R<sub>3</sub> 及び -N(R<sub>4</sub>) -A -R<sub>4</sub> 基はフェニル核上の

-5-

-6-

$R_3 - A - OH$ 

(Ⅲ)

〔式中  $R_3$  及び  $A$  は前記の定義と同じ〕

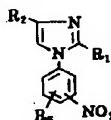
又はその反応性誘導体及び下記化合物 (N)

 $R_4 - X$ 

(N)

〔式中  $R_4$  は前記の定義と同じ。但し水素原子の場合を除く。X はハロゲン原子を意味する。を、単独又は適宜組合わせて、反応させることにより得られる。化合物 (III) の反応性誘導体としては酸ハライド、酸無水物、イソシアネート化合物等を挙げる事ができる。〕

出発体質の第1級アミノ化合物 (II) は下記の如くニトロ化合物 (V)

〔式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  は上記の定義と同じ。〕

を例えばパラジウム・炭素あるいはラネーニッケルを触媒として接触還元操作を行って得られる。

本発明化合物はその化学構造上、従来の知見よりしても、抗うつ作用の発現が全く予測されない

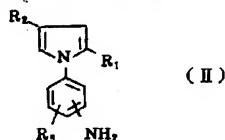
-8-

〔任意の位置に置換されていてよい。〕

で表わされる新規なイミダゾール系化合物及びその薬理学的に許容され得る酸附加塩、それを含有する抗うつ剤に関するものである。本発明の化合物 (I) における低級アルキル基としては炭素数1~4個のアルキル基で、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基を意味する。薬理学に許容され得る酸附加塩としては、無機酸塩としては塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩を、有機酸塩としては酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩をその例として挙げる事ができる。

次に本発明化合物の合成法について説明する。

本発明化合物は下記の第1級アミノ化合物 (II)

〔式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  は前記の定義と同じ。〕

以下記化合物 (III)

-7-

ものであり、またその抗うつ作用は特異的、且つかなり強力である。

本発明化合物の抗うつ作用を次に示す。

## &lt;薬理試験&gt;

試験化合物

試験化合物として本発明化合物 (I) より以下の化合物を選定した。

1-[4-(3-クロロプロピオニルアミノ)フェニル]イミダゾール (以下化合物 A と称す)

1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾール (以下化合物 B と称す)

1-[4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾール (以下化合物 C と称す)

1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-エチルイミダゾール (以下化合物 D と称す)

1-[4-(4-メチルベンゾイルアミノ)フ

ェニル]-2-エチルイミダゾール (以下化合物 E と称す)

1-[4-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾール (以下化合物 F と称す)

1-[4-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾール (以下化合物 G と称す)

但し、試験化合物はその塩酸塩を使用した。

実験方法

## 1) 抗レセルビン作用

抗うつ剤の薬理スクリーニングの方法の一種、Askew, B. M. の方法 (Life Science 4 725~730, 1963) を用い、レセルビン誘発体温下降に対する拮抗作用について調べた。

実験動物として dd 系雄性マウス (19~25 g) を用い、レセルビン 2.5 mg/kg を腹腔内に注射投与し、18 時間後に試験化合物を経口投与し、以後、経時的に体温の推移を測定した。なお、体

-9-

-10-

体温測定には、サーミスター式温度計（芝浦電子製作所製 MG-A 型）を用いた。

試験化合物の投与量は 0.6 3, 1.2 5, 2.5 .. . . . 4.0  $\text{mg}/\text{kg}$  とし、各化合物につき 2 ~ 4 用量を用いて効果を調べた。試験化合物はいずれも水溶液として用いた。なお、対照群には生理食塩水を投与した。実験例数は 1 用量につき 4 例とした。実験にはレセルビン投与 1.8 時間後における体温が 2.4 ~ 2.5 °C の実験動物を用いた。なお、実験は 2.3 ~ 2.5 °C の恒温環境下で実施した。

## 2) 自発運動活性に対する影響

Sevensson, T. H. 等の方法 (Psychopharmacologia 14 157, 1969) を用い、自発運動を測定した。実験動物として、dd 系雄性マウス 2.0 ~ 2.5 g を 3 匹一群とし、黒色アクリル樹脂製の観察箱内に入れ、以後 60 分間の自発運動量を Animex (スエーデン ファラッド社製) を用いて測定記録した。

試験化合物は自発運動測定開始 60 分前に経口

特開昭55-69567(4)  
投与し、投与量は 4.0  $\text{mg}/\text{kg}$  とした。なお、対照群には生理食塩水を投与し、実験例数は 1 用量につき 5 組 (1 組マウス 1.5 匹) とした。

## 3) 急性毒性

試験化合物の 1.0 および 4.0  $\text{mg}/\text{kg}$  を dd 系雄性マウスに経口投与した際の致死作用を調べた。実験例数は 1 用量につき 5 例とし、投与 2.4 時間後における致死率を算出した。

## 実験成績

試験化合物の抗レセルビン作用、自発運動活性への影響ならびに急性毒性試験結果をまとめて下表 A に示す。

表 A.

試験化合物	抗レセルビン作用 最小有効量 ( $\text{mg}/\text{kg}$ ) <sup>a)</sup>	自発運動活性 対照に対する比 (%)	急性毒性 (致死率)	
			100 $\text{mg}/\text{kg}$	400 $\text{mg}/\text{kg}$
化合物 A	1.0	5.4 ± 4	0	80
B	1.0	3.67 ± 3.0 *	0	0
C	1.0	2.29 ± 3.0 *	0	0
D	2.5	2.07 ± 5.1 *	0	0
E	5.0	2.87 ± 2.3 *	0	20
F	1.0	9.2 ± 1.4	0	0
G	1.0	4.47 ± 5.1 *	0	40

\*  $P < 0.05$  で有意な自発運動量増加

a) 対照群に比し、レセルビン処置マウスの体温を有意 ( $P < 0.05$ ) に上昇させる最小用量

この表より明らかなように、試験化合物は明らかに抗うつ作用を示し、毒性也非常に低いものであった。

このように試験化合物で代表される本発明化合

物 (1) は従来の三環系抗うつ剤 (例 イミプラミン、アミトリプチリン) とは全く化学構造を異にしており、特異性の高い抗レセルビン作用を示し、毒性も弱いことから、安全性の高いうつ病あるいはうつ状態の治療に供しうる有用性を存している。うつ病患者あるいは内臓疾患を有する患者のうつ状態治療のための臨床用量は 1.0 ~ 1,000  $\text{mg}/\text{day}$ 、好ましくは 3.0 ~ 3.00  $\text{mg}/\text{day}$  が用いられる。

本発明化合物は任意慣用の製剤方法を用いて投与用に調製する事ができる。従って、本発明は人体医薬として好適な少なくとも一種の本発明の化合物を含有する製剤組成物をも包含するものである。このような組成物は任意所要の製薬用担体あるいは賦形剤により慣用の方法で使用に供される。

この組成物は消化管からの吸収に好適な形態で提供されるのが望ましい。経口投与の軟膏およびカプセルは単位量投与形態であり、結合剤例えばシリップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トライガント、またはポリビニルピロリドン、賦形葉例如は乳糖、とうもろこし澱粉、りん酸ガルシ

ウム、ソルビットまたはグリシン、潤滑剤例えはステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエレンクリコールまたはシリカ、崩壊剤例えは馬鈴薯澱粉、あるいは許容し得る堅固剤例えはラウリル硫酸ナトリウムのような慣用の賦形剤を含有していてもよい。緩和剤は当業界において周知の方法でコーティングしてもよい。経口用液体製剤は水性または油性懸濁剤、溶液、シロップ、エリキシル剤、その他であってもよく、あるいは使用する前に水または、他の適当なビヒクルで再溶解させる乾燥生成物であってもよい。このような液体製剤は普通に用いられる添加剤例えは懸濁化剤、例えはソルビットシロップ、メチルセルロース、グルコース／糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用版、乳化剤例えはレシチン、モノオレイン酸ソルビタン、またはアラビアゴム、非水性ビヒクル、例えはアーモンド油、分別ココナット油、油性エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコール。

-15-

テルを加えて析出する結晶を収取、エチルエーテルでよく洗練し、まずエタノール次いで水より再結晶し目的物を塩酸塩として得た。融点228～238℃ 収量2.5g。

元素分析値	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O·HCl·1/2H <sub>2</sub> Oとして	C	H	N
理論値(%)	58.21	4.89	11.32	
実測値(%)	58.23	4.75	11.06	

実施例2] 1-[2-(ジメチルスルホニルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾール

1-(2-アミノフェニル)-2-メチルイミダゾール1.5gをクロロホルム3.0mlに溶解した溶液に、トリエチルアミン1.1g、メチルスルホニルクロライド1.2gを加え入れ、5時間攪拌還流し、更にメチルスルホニルクロライド0.6gを加えて3時間攪拌還流を行なった。反応終了後、放冷し、冷後溶媒を減圧留去し、残られた残渣に水を加え、次いで炭酸ソーダ水溶液で液性をアルカリ性とした。分離した油状層を分取、結晶化し

特開昭55-69567(5)  
ル、防腐剤例えはP-ヒドロキシ安息香酸メチル、P-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸を含有してもよい。

注射用組成物は単位投与量アンプルあるいは添加防腐剤と共にバイアル中に提供される。組成物は懸濁液、溶液、油性または水性ビヒクル中の乳液のような形態であってもよく、懸濁化剤、安定化剤および(または)分散剤のような処方剤を含んでいてもよい。一方、活性成分は使用する前に適当なビヒクル例えは発熱物質不含の滅菌した水で再溶解させる粉末であってもよい。

次に実施例により本発明を説明する。

実施例1] 1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-エチルイミダゾール

1-(4-アミノフェニル)-2-エチルイミダゾール(2塩酸塩 融点255℃)1.9gを、P-クロロベンゾイルクロライド2.6gをトルエン5.0mlに溶解した溶液に加え入れ、7時間攪拌還流した。反応終了後、放冷し、冷後エチルエー

-16-

結晶を水洗、乾燥後エタノールより再結晶して目的物0.9gを得た。これを常法により塩酸塩(融点215～220℃)とした。

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·HClとして

	C	H	N
理論値(%)	39.40	4.42	11.49
実測値(%)	39.21	4.33	11.23

実施例3] 2-エチル-1-[4-(N'-メチルウレイド)]フェニルイミダゾール

1-(4-アミノフェニル)-2-エチルイミダゾール1.5gをジクロロメタン2.0mlに溶解した溶液にメチルイソシアート0.8gを加え入れ、室温で3時間攪拌した後に3時間攪拌還流した。反応終了後、放冷し、冷後溶媒を減圧留去し、得られた残渣にベンゼンを加え、生成した固化物を収取した。これを少量のメタノールに溶解し、エチルエーテル・ベンゼン混合溶媒より再結晶した。これを常法により塩酸塩(融点228～232℃)とした。

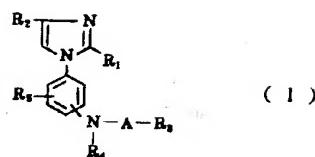
-18-

-17-

	C	H	N
理論値(%)	55.60	6.11	19.96
実測値(%)	55.53	5.86	20.00

その他の本発明化合物を実施例として表記する。

-19-



実 施 例 No.	(1)				分子式 融点(℃)	元素分析値(%)			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	-N-A-B <sub>2</sub> B <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>		理論値		N	
						C	H		
4	-CH <sub>3</sub>	H	P-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> ・HCl 254～256	45.91 45.66	4.91 4.85	14.61 14.46	
5	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-CO-  -CH <sub>3</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O・HCl ~234	66.74 66.53	5.91 5.96	12.23 12.35	
6	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-SO <sub>2</sub> -  -Cl	H	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S・HCl 236～240	51.24 51.42	4.31 4.20	10.55 10.25	
7	H	H	P-NH-CO- 	H	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O 196～198	72.96 73.23	4.97 4.73	15.96 15.89	
8	H	H	P-NH-COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O 170～173	65.08 65.13	7.04 7.11	21.69 21.57	
9	H	H	P-NHCO-  -Cl	H	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> ClO 245～247	64.52 64.27	4.07 4.02	14.11 14.03	

実 施 例 No.	( I )				分子式	元素分析値(%)			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{--N} \\   \\ \text{--A--R}_3 \\   \\ \text{R}_4 \end{array}$	R <sub>5</sub>		理論値			
						融点 (C)	C	H	
10	H	H	$\text{P-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{O} \cdot \frac{1}{6}\text{H}_2\text{O}$	63.88	4.12	13.97	
					208 ~ 210	63.93	4.21	13.59	
11	H	H	$\text{P-NH-CONHCH}_3$	H	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$	61.09	5.60	25.91	
					208 ~ 210	61.31	5.81	26.16	
12	H	H	$\text{P-NH-COCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	57.70	4.85	16.83	
					163 ~ 164	57.63	4.91	16.72	
13	$-\text{CH}_3$	H	$\text{P-NH-CONH-}\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{6}\text{H}_2\text{O}$	55.73	4.50	15.30	
					246 ~ 249	55.74	4.46	15.02	
14	$-\text{CH}_3$	H	$\text{P-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	65.47	4.53	13.48	
					195 ~ 197	65.37	4.82	13.27	
15	$-\text{CH}_3$	H	$\text{P-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	65.47	4.53	13.48	
					240 ~ 242	65.34	4.61	13.37	
16	$-\text{CH}_3$	H	$\text{O-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$	$\text{P-ClF}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	51.92	3.40	10.10	
					185 ~ 190	51.62	3.42	10.01	
17	$-\text{CH}_3$	H	$\text{P-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{6}\text{H}_2\text{O}$	60.98	4.62	12.55	
					~ 270	61.02	4.61	12.78	

-21-

実 施 例 No.	( I )				分子式	元素分析値(%)			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{--N} \\   \\ \text{--A--R}_3 \\   \\ \text{R}_4 \end{array}$	R <sub>5</sub>		理論値			
						融点 (C)	C	H	
18	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$\text{P-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	59.66	4.74	11.66	
					260 ~ 264	59.61	5.10	11.66	
19	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	$\text{P-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	54.47	4.07	10.59	
					216 ~ 218	54.13	3.83	10.41	
20	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	$\text{P-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{2}{3}\text{H}_2\text{O}$	60.41	5.17	11.74	
					~ 235	60.52	4.97	11.67	
21	$-\text{CH}_3$	H	$\text{O-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	65.47	4.53	13.48	
					127 ~ 129	65.21	4.39	13.37	
22	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{P-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$	59.67	5.20	10.99	
					258 ~ 261	59.71	5.21	10.96	
23	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	$\text{P-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3$	H	$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$	63.76	5.64	11.74	
					231 ~ 234	63.42	5.60	11.51	
24	$-\text{CH}_3$	H	$\text{P-NH-CO-}\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	H	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	65.93	5.54	12.82	
					~ 266	66.04	5.62	12.89	
25	H	H	$\text{P-NH-CO-NH-}\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$	H	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{O}$	61.43	4.20	17.91	
					230 ~ 231	61.22	4.18	17.69	

-22-

-461-

実 施 例 No.	(1)				分子式	元素分析値(%)					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	—N—A—R <sub>3</sub>   R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>		理論値		C	H	N	
						融点(℃)	実測値				
26	H	H		H	$C_{19}H_{19}N_3O_4$	64.57	5.43	11.89			
						206 ~ 207	64.43	5.46	11.83		
27	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		H	$C_{19}H_{18}ClN_3O \cdot HCl$	60.62	5.10	11.17			
						230	60.77	5.11	11.12		
28	—CH <sub>3</sub>	H		H	$C_{19}H_{18}N_3ClO \cdot \frac{1}{2}H_2O$	65.40	5.50	12.05			
						133 ~ 135	65.18	5.25	12.08		
29	—CH <sub>3</sub>	H		H	$C_{14}H_{16}N_3$	73.36	8.30	18.34			
						177	73.33	8.27	18.29		
30	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		H	$C_{19}H_{16}F_3N_3O \cdot HCl$	57.64	4.34	10.62			
						183 ~ 184	57.51	4.52	10.50		

次に製剤の実施例により本発明を説明する。

主薬として1-[4'-N-(P-クロロベンゾイル)-アミノフェニル]-2-エチル-イミダゾール・塩酸塩(以下主薬と称する)を選定した。

#### 実施例31] カプセル剤

主 薬	1 0 ‰
コーンスターク	9 0 ‰
全 量	1 0 0 ‰

全量を十分混和し、ゼラチン硬カプセル、1カプセルに100mg充填した。1カプセル中主薬10mgを含有する。

鏡に打旋した。1錠中主薬10mgを含有する。

#### 実施例33] 注 射 剂

主 薬	1 0 ‰
ソルビトール	2 0 ‰
生理食塩水	全 量 1 L

上記処方に基づき、常法により注射剤を製造した。必要に応じて緩衝剤、pH調整剤、鎮痛剤を加える事ができる。

特許出願人

エーザイ株式会社

#### 実施例32] 錠 剤

主 薬	1 0 ‰
結晶セルローズ	1 0 0 ‰
コーンスターク	8 8 ‰
カルシウムステアレート	2 ‰
全 量	2 0 0 ‰

全量を十分混和し、フラット型の錠剤1,000

手続補正書(自発)

4. 補正命令の日付

自発

昭和55年2月20日

5. 補正により増加する発明の数

0

特許庁長官 川原能雄

## 1. 事件の表示

昭和53年特許願第142813号

## 2. 発明の名称

新規なイミダゾール系化合物及びそれを含有する抗うつ剤

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 112

住所 東京都文京区小石川4丁目6番10号

名称 (021) エーザイ株式会社

代表者 内藤祐次

-1-



## 6. 補正の対象

(1) 明細書の発明の詳細な説明の欄

## 7. 補正の内容

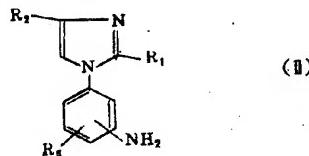
(1) 明細書第7頁第13行目～同第8頁第16行目(同8頁下より第3行目)の「次に本発明化合物の合成法について説明する。…………ラボニッケルを触媒として接触還元操作を行って得られる。」を次の如く訂正する。

「本発明化合物は、種々の方法によって製造され得るが、代表的な製法を述べれば次のとおりである。

1) 目的化合物(I)において、R<sub>1</sub>がカルボニル基あるいはスルホニル基、R<sub>4</sub>が水素原子または低級アルキルスルホニル基、R<sub>5</sub>が低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、モノまたはジ低級アル

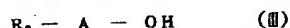
-2-

キルアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノアルキル基、未置換若しくはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基である場合  
下記一般式で表わされる第1級アミノ化合物(II)



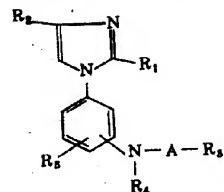
(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>は前記の定義と同様の意味を有する)

に、下記一般式(III)で表わされるカルボン酸またはスルホン酸



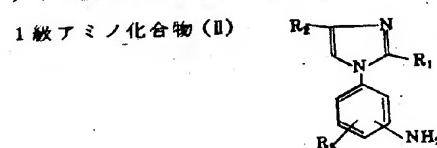
またはその反応性誘導体(例えば酸ハライド、酸無水物、活性エステル、スルホニルクロライド)とを、クロロホルム、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの反応に関与しない不溶性溶媒中で、必要ならば炭酸カリ、炭酸ソーダ、

トリエチルアミンなどの脱酸剤の存在下で、室温から約150℃程度で反応させるか、あるいはビリジン中約0～40℃で反応させることにより下記の目的化合物(I)を得る。



(式中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び A は前記と同様の意味を有する)

2) Aがカルボニル基、R<sub>4</sub>が水素原子、R<sub>5</sub>が低級アルキルアミノ基、または未置換若しくはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニルアミノ基である場合、下記一般式で表わされる第1級アミノ化合物(II)



-4-

-3-

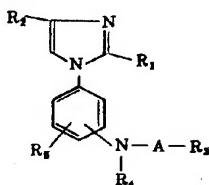
(式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  は前記の定義と同様な意味を有する)

ICクロロホルム, ジクロルメタン, ベンゼン, トルエン, キシレンなどの反応に関与しない不活性浴媒中, あるいはビリジン中で下記一般式 (N) で表わされるイソシアネート化合物



(式中  $R_6$  は低級アルキル基, 未置換若しくはハロゲン原子, 低級アルキル基, 低級アルコキシ基, トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基を示す)

とを室温から約 100°C で反応させることにより目的化合物 (I) を得る。

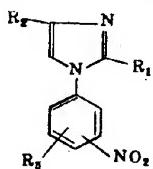


(式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  及び  $A$  は前記と同様の意味を有する)

-5-

目的化合物 (I) を得る。

なお, 上記の方法において出発物質として用いられる第 1 級アミノ化合物 (II) は下記の如く対応するニトロ化合物 (VI)



(式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  は上記の定義と同様の意味を有する)

を例えばパラジウム・炭素あるいはラネーニックルを触媒として接触還元操作をおこなって得られる。

(2) 明細書第 16 頁第 16 行目 (下から第 4 行目) の「(2 塩酸塩触点 255°C)」を削除する。

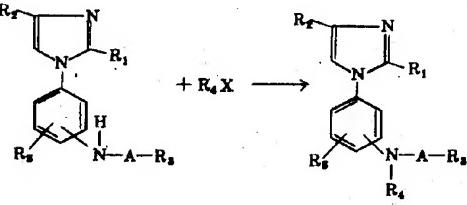
(3) 明細書第 21 頁の表の実施例 A 10 の欄において,  $\begin{matrix} | \\ -N-A-R_3 \end{matrix}$  の欄の「 $P-NH-CO-\text{C}_6\text{H}_4$ 」

を「 $P-NH-CO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ 」と訂正する。

-7-

特開昭55-69567(10)

III) 目的化合物 (I) において A がカルボニル基またはスルホニル基,  $R_4$  が低級アルキル基,  $R_3$  が低級アルキル基, 未置換若しくはハロゲン原子, 低級アルキル基, 低級アルコキシ基, トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基である場合



(V)

(M)

(I)

すなわち, 一般式 (V) で表わされる化合物 (式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  を前記の意味を有する) に, 一般式  $R_4X$  (式中  $R_4$  は低級アルキル基,  $X$  はハロゲン原子を示す) を, 炭酸アルカリ, 水素化アルカリ, アルコキシアルカリなどの存在下, DMF ( $N$ ,  $N$ -ジメチルホルムアミド), HMPA (ヘキサメチルフォスファミド), DMSO (ジメチルスルホキサイド) などの浴媒中で反応させることにより

-6-



(4) 明細書第 21 頁の表の実施例 A 15 の欄において,  $\begin{matrix} | \\ -N-A-R_3 \end{matrix}$  の欄の「 $P-NH-CO-\text{C}_6\text{H}_4$ 」

を「 $P-NH-CO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ 」と訂正する。

(5) 明細書第 23 頁の表の実施例 A 27 の欄において,  $R_1$  の欄の「 $-C_6\text{H}_5$ 」を「 $-n-C_6\text{H}_5$ 」に訂正する。

(6) 明細書第 23 頁の表の次に, 次の表を挿入する。

-8-

実施例 No.	(I)				分子式 触点 (C)	元素分析値(%)			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	-N-A-R <sub>3</sub> R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>		理論値		実測値	
						C	H		
31	-CH <sub>3</sub>	H	m-NH-COCH <sub>3</sub>	H	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O + HCl 236~238	57.24 57.46	5.62 5.74	16.69 16.96	
32	-CH <sub>3</sub>	H	m-NH-CO-  -Cl	H	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> ClO + HCl 247~250	58.61 58.88	4.35 4.29	12.07 11.98	
33	-CH <sub>3</sub>	H	m-NH-COCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 172~174	63.65 63.48	6.18 6.08	17.13 17.01	
34	-CH <sub>3</sub>	H	m-NH-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O 181~182	68.09 67.77	6.61 6.62	18.33 18.14	
35	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-SO <sub>2</sub> - 	H	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> 198~200	62.36 62.46	5.24 5.20	12.84 12.94	
36	-CH <sub>3</sub>	H	P-NH-SO <sub>2</sub> - 	H	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> 208~210	61.31 61.43	4.83 4.77	13.41 13.34	
37	-n-C <sub>8</sub> H <sub>7</sub>	H	P-NH-SO <sub>2</sub> -  -Cl	H	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> ClSO <sub>2</sub> 202~204	57.50 57.37	4.83 4.73	11.18 10.95	
38	-CH <sub>3</sub>	H	P-NH-SO <sub>2</sub> -  -Cl	H	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> ClSO <sub>2</sub> 234~236	55.23 55.28	4.06 3.92	12.08 11.91	

/字訂正

実施例 No.	(I)				分子式 触点 (C)	元素分析値(%)			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	-N-A-R <sub>3</sub> R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>		理論値		実測値	
						C	H		
39	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O + HCl 278	60.08 60.08	6.50 6.39	15.02 14.93	
40	-CH <sub>3</sub>	H	m-NH-CO-  -Cl	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> ClO + HCl 261~264	59.66 59.51	4.74 4.61	11.60 11.30	